Über Thiopyrin.

Inaugural-Dissertation

der

hohen medizinischen Fakultät der Universität Rostock

zur

Erlangung der Doktorwürde

vorgelegt

von

Ernst Stolzenburg

approb. Arzt

aus

Neubrandenburg i. M.

ACAD. LANDWIRT. BIBL.

Rostock.

Universitäts-Buchdruckerei von Adlers Erben, G. m. b. H.

1903.

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät
zu Rostock.

Referent: Herr Prof. Dr. Kobert.

Seinen lieben Eltern.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552723_0119

I. Einleitung.

Sehr alt ist zwar die Behandlung fieberhafter Krankheiten mit Fiebermitteln, jedoch haben uns die letzten Jahrzehnte auf diesem Gebiete manches Neue und Interessante kennen gelehrt: so namentlich die Darstellung künstlicher Fiebermittel und ihre Benutzung auch als Antineuralgica. Allerdings haben Einzelne die Behauptung aufgestellt, es sei am besten, überhaupt keine Antipyretica zu geben. Indessen trifft dies keineswegs für alle Fälle zu. Und selbst wenn es richtig wäre, würde doch schon der antineuralgischen Benutzung wegen das Forschen nach solchen Mitteln Berechtigung haben.

Unter den künstlich dargestellten Fiebermitteln nimmt das Antipyrin und seine Derivate eine hervorragende Stellung ein, weswegen es auch ins Arzneibuch aufgenommen ist. Von seinen Derivaten ist das Methylantipyrin, welches von zur Mühlen [1]) untersucht hat, theoretisch interessant, hat aber keine praktische Bedeutung erlangt. Dagegen dürfte das Trimethyl-Amido-Antipyrin, welches als Pyramidon in den Handel kommt, wohl dauernd eine Rolle spielen. Kobert [2]) hat bei solchen Schwindsüchtigen, wo die Luft-, Wasser- und Ruhekur auch bei der besten Ernährung nichts helfen wollte, unter Zuhülfenahme arzneilicher Antipyrese manchmal noch ausgezeichnete Dauererfolge erzielt.

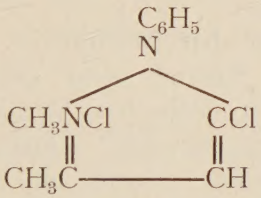
Von allen Fiebermitteln erwies sich dazu aber nur ein einziges brauchbar, nämlich das Pyramidon, von dem er im Laufe der Zeit eine immer günstigere Meinung gewann. Es hat vor den anderen Fiebermitteln den Vorzug, nicht schon in sehr kleinen Dosen fieberwidrig zu wirken, sondern auch das Herz eher anzuregen als zu schwächen und das Blut gar nicht zu zersetzen. Spätere Autoren haben diese Angaben von Kobert nicht nur bestätigt, sondern auch gefunden, dass das Mittel als Antineuralgikum Beachtungswertes leistet. Es ist daher wohl berechtigt, noch weitere Antipyrinderivate herzustellen und pharmaco-therapeutisch zu prüfen. Wäre es doch sehr gut denkbar, dass sich dieselben nach irgend einer Richtung hin als nützlich erweisen. Wir müssen daher Prof. Michaelis-Rostock Dank wissen, dass er jahrelang auf diesem Gebiete tätig gewesen ist und eine Reihe neuer Körper dargestellt hat, welche noch keineswegs die erforderliche Prüfung am Tier und am Krankenbett bisher erfahren haben.

Antipyrin[3]) ist das wichtigste Derivat eines Kernes, Pyrazol genannt, von der Formel:

Es ist Phenyl-dimethyl-pyrazolon, das durch Kondensation aus Phenylhydrazin mit Acetessigester bereitet wird. Zuerst entsteht Phenylhydrazinessigester, der dann durch Erhitzen unter der Abspaltung von Alkohol in Phenyl-methyl-pyrazolon übergeht. (Phenyl-methyl-pyrazolon besitzt keine antipyretischen Eigenschaften.) Es wird noch einmal methyliert. Antipyrin ist sehr leicht löslich in Wasser, Alkohol, Chloroform und Benzol; schwer löslich in Äther, Toluol, Ligroin.

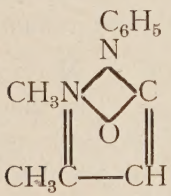
Sein Schmelzpunkt ist 112° C.; die Reaktion neutral; jedoch stellt es chemisch eine einsäurige Basis dar, deren Salze mit Ausnahme des Pikrates und Chlorplatinates leicht löslich sind. Mit salpetrigsaurem Natron entsteht in schwachsaurer Lösung eine intensive Grünfärbung — Nitroso-Antipyrin, welch' letzteres bei sehr hoher Konzentration in Krystallen ausscheidet. Antipyrin schmeckt schwach und nicht anhaltend bitter.

Durch Untersuchung nun von A. Michaelis und R. Pasternack, die ich nach der Pharmaceutischen Zeitung[4]) hier wiedergebe, ist erwiesen, dass durch Einwirkung von Phosphoroxychlorid auf das Antipyrin das Chlormethylat des 1 — Phenyl — 3 methyl — 5 chlorpyrazols

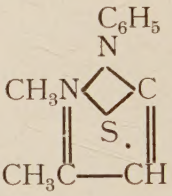


entsteht und dass dieses durch Alkali wieder in Antipyrin übergeht. Es lässt sich also das Sauerstoffatom des Antipyrins glatt durch zwei Chloratome ersetzen und an Stelle derselben wiederum ebenso leicht ein Sauerstoffatom einführen. Es lag nun der Gedanke nahe, in ganz gleicher Weise durch Einwirkung von Schwefelkalium an Stelle der beiden Chloratome ein Atom Schwefel in das Molekül einzuführen. Dieser Gedanke hat sich in der Tat bewahrheitet: es lässt sich in der angegebenen Weise aus dem Chlormethylat ebenso leicht, wie das Antipirin ein Thiopyrin erhalten. Es ist nun sehr unwahrscheinlich, dass der Schwefel in dieser Verbindung ganz an Kohlenstoff gebunden ist, wie dies die

gebräuchlichen Formeln für Antipyrin voraussetzen. Es ist vielmehr entsprechend der Bildungsweise dieser Verbindungen, dass das Schwefelatom an derselben Stelle steht, an denen sich die Chloratome im Chlormethylat befinden, d. h., dass sie einerseits an Stickstoff, andererseits an Kohlenstoff gebunden sind:



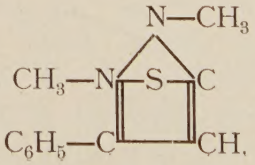
Antipyrin.



Thiopyrin.

Das Thiopyrin hat Michaelis im Verein mit Bindewald und Stein[5]) sehr eingehend auf ihr chemisches und physikalisches Verhalten untersucht. Es bildet monocline, bei 166° schmelzende Krystalle, ist in kaltem Wasser schwer, in heissem Wasser, Alkohol, Chloroform, verdünnten Säuren und Eisessig leicht, in Natronlauge, heissem Amylalkohol, Toluol, Benzol schwer, in Äther und Ligroin fast unlöslich. Thiopyrin schmeckt stark und anhaltend bitter. Es ist eine starke Base, die z. B. mit mässig konzentrierter Salzsäure oder Schwefelsäure gut ausgebildete Salze bildet.

Ausser dem Thiopyrin gibt es auch ein Isothiopyrin, welches folgende Formel hat:



II. Reaktionen.

Zunächst stellte ich selbst vergleichende Reaktionen über den Nachweis des Thiopyrins an, da ich in der Literatur darüber garnichts fand. Die Reaktionen teile ich in zwei Gruppen: die erste betrifft solche, die bei beiden Substanzen ganz gleich oder doch sehr ähnlich ausfallen; die zweite betrifft solche, die die beiden Substanzen zu unterscheiden erlauben. Die nachstehende Tabelle enthält die Ergebnisse meiner Versuche.

I. Gruppe.

Reagenz	Antipyrin (in 1% wässriger Lösung)	Thiopyrin (in 1% wässriger Lösung)
1. Phosphormolybdänsäure.	Weisse Fällung nach Ansäuern mit Salzsäure.	Grau-weisse Fällung nach Ansäuern mit Salzsäure.
2. Phosphorwolframsäure.	Weisse Fällung nach Ansäuern mit Salzsäure.	Weisse Fällung nach Ansäuern mit Salzsäure; färbt sich beim Stehen blau.
3. Kalium-Kadmiumjodid.	Gelbe Fällung nach Ansäuern mit Salzsäure.	Weiss-gelbe Fällung schon ohne Ansäuern.
4. Bromwaser.	Rasch verschwindende gelbliche Fällung, die bei neuem Zusatz wiederkehrt. Zahlreiche fächerförmige Krystallblättchen.	Rasch verschwindende gelbliche Fällung, die bei neuem Zusatz wiederkehrt. Zahlreiche nadelförmige Krystalle.
5. Mandelins Reagenz.	Antipyrin in Substanz ergibt grünliche Verfärbung.	Thiopyrin in Substanz ergibt grünliche Verfärbung, über grün ins Blaue übergehend.
6. Meckes Reagenz.	In Substanz kalt nichts. Beim Anwärmen leicht rot-gelbliche Verfärbung.	In Substanz kalt nichts. Beim Anwärmen leicht braun-gelbe Verfärbung.

Reagenz	Antipyrin (in 1% wässriger Lösung)	Thiopyrin (in 1% wässriger Lösung)
7. Marquis' Reagenz.	In Substanz kalt nichts. Beim Anwärmen allmähliche Verfärbung: gelb, rotbraun, tiefbraun.	In Substanz kalt nichts. Beim Anwärmen allmähliche Verfärbung: gelb, rotbraun, tiefbraun.
8. Obermayers Reagenz.	Keine Reaktion. Beim Kochen gelb, Stich ins rötliche.	Bodensatz, der sich sofort löst. Beim Kochen gelber Niederschlag.
9. Bleiessig + Ammoniak	Weisse Fällung, die beim Kochen bleibt.	Weisse Fällung, die beim Kochen bleibt.
10. Gerbsäure.	Weisse Fällung.	Weisse Fällung.
11. Kaliumwismutjodid.	Orangefarbener Niederschlag.	Roter Niederschlag.

II. Gruppe.

1. Goldchlorid.	Gelbliche Fällung. Die Flüssigkeit färbt sich dagegen nicht.	Roter Niederschlag. Die Flüssigkeit zeigt gelb-rot-Färbung, entfärbt sich aber beim Kochen.
2. Eisenchlorid.	Rotbraune Fällung, die dauernd so bleibt.	Grüne Fällung, die sich nach kurzer Zeit zu entfärben beginnt.
3. Kaliumpermanganat.	Bleibt beim Kochen rot.	Wird beim Kochen braun.
4. Millons Reagenz.	Sofort weisse Fällung; beim Kochen Rotfärbung.	Nur langsam weisse Fällung. Beim Kochen keine Veränderung der Farbe.

Reagenz	Antipyrin (in 1 % wässriger Lösung)	Thiopyrin (in 1 % wässriger Lösung)
5. Jod-Jodkali.	Rotbrauner Niederschlag, der bestehen bleibt.	Im ersten Moment rotbrauner Niederschlag, der bald verschwindet. Nach neuem Zusatz wieder brauner Niederschlag, der sich ebenfalls bald verliert.
6. Sublimat.	Zunächst keine Reaktion. Nach Zusatz von Salzsäure weisse Fällung, die sofort verschwindet.	Weisse Fällung schon ohne Ansäuern.
7. Essigsaures Quecksilberoxyd + 1 Tropfen Kaliumnitrit.	Keine Fällung. Beim Kochen leicht grüne Färbung.	Weisse Fällung, die sich sofort löst. Beim Kochen keine Veränderung.
8. Reagenz von Brouardel-Boutmy.	Brauner Niederschlag.	Blauer Niederschlag. Noch nachzuweisen bei einer Verdünnung von 1 : 10000.
9. Salpetrige Säure. Im Urglas Substanz + 1 Tropfen Kaliumnitrit + Salpetersäure.	Kalt hellgrün. Beim Erwärmen mit mehr Salpetersäure tiefrot.	Keine Veränderung, auch nicht beim Kochen.
10. Pikrinsäure.	Gelblicher Niederschlag. Massenhaft Krystallnadeln, in grossen Massen zusammengeballt, gelblich-grün gefärbt.	Keine Reaktion. Beim Stehen leichte Trübung, keine Krystalle.
11. Kalilauge.	Weisse Fällung.	Weisse Fällung, die sofort verschwindet.

Reagenz	Antipyrin (in 1% wässriger Lösung)	Thiopyrin (in 1% wässriger Lösung)
12. Natronlauge + Bleiessig	Keine Veränderung, auch nicht beim Kochen.	Weisser Niederschlag, der sich beim Kochen nicht verändert.
13. Salpetersäure.	Kalt Gelbfärbung, gekocht rot.	Gelbfärbung, bleibt beim Kochen bestehen.
14. Quecksilberjodid-Jodkali	Weisse Fällung nach Ansäuern mit Salzsäure.	Weisse Fällung, schon ohne Ansäuern.
15. Ferrocyankalium.	Nach Ansäuern mit Salzsäure grünlicher Niederschlag.	Nach Ansäuern mit Salzsäure weisser Niederschlag.
16. Ferricyankalium.	Nach Ansäuern mit Salzsäure: Keine Reaktion.	Nach Ansäuern mit Salzsaure: grünlicher Niederschlag.
17. Platinchlorid.	Nach Ansäuern mit Salzsäure: Keine Veränderung.	Nach Ansäuern mit Salzsäure: braunroter Niederschlag.

An die von mir geprüften Reaktionen schliesse ich noch die schweflige Säure an, die nach Bindewald beim Hinzufügen zu einer wässrigen Lösung des Thiopyrins einen gelben, krystallinischen Niederschlag hervorruft. Ich habe diese Reaktion nicht nur mit einer wässrigen Lösung nachgeprüft, sondern es gelang mir auch mit Hülfe derselben in einem Falle aus dem Harn eines Hundes direkt den krystallinischen Niederschlag der Verbindung von Thiopyrin mit schwefliger Säure zu erzielen.

III. Wirkungen des Thiopyrins.

Trotzdem das Antipyrin ausgezeichnet antipyretisch wirkt, ja durch seine grossartigen Wirkungen als

Nervinum das Chinin weit übertrifft, auch nach Henocque Blutungen schneller stehen, wenn sie mit Antipyrin behandelt werden, als bei Anwendung von Eisenchlorid oder Ergotin[3]), so hat man ihm doch vorgeworfen, dass es in sehr grossen Dosen bei allen Tieren rasch herzlähmend wirkt. (Coppola, Demme, Bettelheim, Pellacani.) Bei kleineren aber immer noch schwer giftigen Mengen beobachteten die genannten Forscher Störungen des Zentralnervensystems, die bei starker Wirkung in sofortiger Lähmung bestehen.

Bei mittleren Gaben zeigten sich Reizerscheinungen verschiedener Art, tetaniforme Anfälle, nach denen sich die Lähmung einstellte.

Um nun festzustellen, welche Wirkung das Thiopyrin ausübe, stellte ich zunächst Versuche mit Fröschen an, denen das Gift durch Injektion in den dorsalen Lymphsack beigebracht wurde. Die Versuche wurden in der Weise angestellt, dass zu gleicher Zeit zwei gleich grosse Frösche jeder dieselbe Menge, der eine Antipyrin, der andere Thiopyrin erhielt.

Versuch No. 1.

Kräftiger Frosch erhält täglich vom 7. VI. 1901 bis 10. VI. je 0,01 Antipyrin; vom 11. bis 14. VI. täglich je 0,02; am 15. 17. und 20. VI. je 0,025; vom 21. bis 23. VI. täglich je 0,03. Während der Zeit vom 7. bis 22. VI., während welcher das Tier 0,285 Gift erhielt, waren keinerlei auffallende Erscheinungen wahrnehmbar. Am 23. VI. nach-

Kräftiger Frosch erhält vom 7. VI. 1901 bis 10. VI. täglich je 0,01 Thiopyrin; vom 11. bis 13. VI. täglich je 0,02. Am 12. VI. nachmittags treten heftige Krämpfe auf, denen das Tier, da am 13. die Injektion wiederholt wird, am 14. VI. erliegt. Das Tier erhielt also während dieser Zeit 0,1 Thiopyrin.

mittags stirbt das Tier unter heftigen Krämpfen.

Sektionsbefund: Leber mikroskopisch an zwei Stellen degeneriert. Daselbst keine Zellen und keine Kerne erkennbar. An der Übergangsstelle zwischen normalem und degeneriertem Gewebe sind die Kernbläschen zu schwarzen Punkten geworden.

Natürlich will ich nicht behaupten, dass die Veränderungen auf das Antipyrin geschoben werden müssen, da die Froschleber nur ausserordentlich selten ganz normal angetroffen wird.

Sektionsbefund: Keine Leberzell-Nekrose; keine Zerstörung der Leberkerne.

Ein anderer Frosch erhält am 15. VI. und am 17. VI. je 0,01 Thiopyrin; am 20. VI. 0,02; am 21. VI. 0,025 Thiopyrin. Am nachmittage dieses Tages treten tetanusartige Krämpfe auf. Am Abend stirbt das Tier, nachdem es im ganzen 0,065 Gift erhalten hat.

Sektion ergibt makroskopisch und mikroskopisch nichts.

Versuch No. 2.

Ein Frosch erhält in den Lymphsack vom 24. VI. bis 29. VI. täglich je 0,01 Antipyrin; vom 1. VII. bis 5. VII. 1901 täglich je ebenfalls 0,01; vom 6. VII. bis 26. VII. täglich je 0,015.

Damit wurde nach einem Gesamtverbrauch von 0,37 Antipyrin der Versuch abgebrochen, ohne dass die geringsten pathologischen Erscheinungen bemerkbar wurden; namentlich waren die Reflexe nicht erhöht.

Ein Frosch erhält Thiopyrin und zwar vom 22. VI. 1901 bis 27. VI. täglich je 0,005; vom 28. VI. bis 26. mit Ausnahme des 7. 14. 25. VII. je 0,01 täglich. Das Tier zeigt zwar erhöhte Reflexerregbarkeit, erholt sich jedoch sofort nach dem Aussetzen der Injektionen. Der Versuch wird abgebrochen. Gesamtverbrauch: 0,29 Thiopyrin.

Versuch No. 3.

Mittelgrosser Frosch. Antipyrininjektionen am 19. X. 1901 und 21. X. je 0,005; am 26. X. 28. X. 29. X. 30. X. je 0,01; am 1. XI. 0,015. Das Tier bleibt gesund. Gesamtverbrauch: 0,065.	Mittelgrosser Frosch erhält Thiopyrin am 19. und 21. X. je 0,005; vom 22. bis 29. X. mit Ausnahme des 25. und 27. je 0,01; Am 29. X. erkrankt er; ist hochgradig empfindlich. Bei geringen Geräuschen und Erschütterungen verfällt er in Krämpfe. Am 30. X. hat er sich erholt und bleibt am Leben. Gesamtverbrauch: 0,07 Thiopyrin.

Ergebnis. Aus diesen Versuchen geht hervor, dass das Thiopyrin in stärkerem Masse auf das Zentralnervensystem wirkt, als das Antipyrin, dass es schon in kleineren Dosen eine Steigerung der Reflexerregbarkeit hervorruft, die beim Antipyrin nicht so stark auftritt und dass es in grösseren Dosen durch Lähmung des Zentralnervensystems tötet. Das Antipyrin tötet bei grossen Dosen die Tiere natürlich auch; die dem Tode vorhergehende Erregung ist jedoch stets viel geringer.

Versuch No. 4.

17. III. 1902. Mittelgrosser Frosch erhält 0,1 Thiopyrin subkutan. Nach 65 Minuten treten Krämpfe auf. Der Kopf des Tieres ist stark gebeugt; die Extremitäten sind von der Achse abgestreckt. Der Frosch wird dekapitiert und völlig entblutet. Die Krämpfe bestehen fort, jedoch hört die Streckung der Extremitäten auf. Die Sektion ergibt keine Veränderungen.

Ergebnis. Aus dem Versuche geht hervor, dass die Krämpfe, da sie nach der Dekapitation fortbestehen, entweder nur vom Rückenmarke ausgehen, oder vom Gehirn und Rückenmark gleichzeitig.

Versuch No. 5.

Wirkung auf die quergestreifte Muskulatur.

Um die Wirkung des Thiopyrins auf die quergestreifte Muskulatur zu beobachten, wurden die beiden Muskuli gastrocnem. eines Frosches herauspräpariert. Der eine wurde in eine 1% Thiopyrinlösung, der andere in eine physiologische Kochsalzlösung gelegt vormittags 10 Uhr 45 Min. Um sich zu überzeugen, ob die Muskeln noch am Leben waren, wurden von Zeit zu Zeit Zuckungen hervorgerufen mit Hülfe des du Bois-Reymondschen Schlittenapparates. Rollenabstand 140 mm. Um 11 Uhr 15 Min. musste der Rollenabstand auf 110 mm verringert werden, um den in der Thiopyrinlösung liegenden Muskel noch zum Zucken zu bringen, um 11 Uhr 30 Min. auf 80 mm 11 Uhr 45 Min. reagierte der Muskel nicht mehr, während um dieselbe Zeit der im Kochsalz liegende Muskel noch bei 140 mm Rollenabstand deutlich zuckte.

Ergebnis. Hieraus ergibt sich, dass das Thiopyrin auf die quergestreifte Muskulatur oder deren Nerven einen schädigenden Einfluss ausübt, was beim Antipyrin nach den Angaben von zur Mühlen nicht der Fall ist.[1])

Versuch No. 6.

Wirkung auf das Herz.

Es war von Interesse, festzustellen, ob bei den hier in Betracht kommenden Dosen das Thiopyrin auf das Herz schnell lähmend einwirke. Nachdem im vorhergehenden Versuche eine Abschwächung der Erregbarkeit der Schenkelmuskulatur konstatiert war, schien

dies Ergebnis wahrscheinlich. Ein Versuch am Williamsschen Apparat zeigte jedoch, dass bei über zweistündiger Einwirkung des Giftes in einer Menge von 20 mg auf 100 cbcm Flüssigkeit (Blut-Kochsalzgemisch) Arbeitsleistung und Schlagfolge nicht wesentlich alteriert werden. Dass bei noch viel grösseren Dosen eine Schädigung des Herzens eintritt, will ich nicht in Abrede stellen; es ist jedoch ohne Interesse, dies festzustellen.

Versuch No. 7.

Wirkung des Thiopyrins auf das Blut.

5 cbcm Kaninchenblutkörperchen werden mit 250 cbcm physiologischer Kochsalzlösung versetzt, so dass man eine 2% Blutkörperchensuspension erhält. Es werden vier Reagenzgläser aufgestellt und in jedes derselben 2 cbcm dieser Suspension getan. In das Reagenzglas No. 1 werden 2 cbcm einer 2% Thiopyrinlösung hinzugegossen; in das Glas No. 2 4 cbcm. der Thiopyrinlösung; in das Glas No. 3 8 cbcm, so dass also letzteres 0,16 Gift enthält. Das Glas No. 4 enthält ausser den 2 cbcm Blutkörperchensuspension noch 2 cbcm Kochsalzlösung und dient als Kontrollglas.

Ferner werden zwei Gläser aufgestellt, von denen das eine Blutserum und 2% Thiopyrinlösung zu gleichen Teilen enthält, das andere wieder als Kontrollglas Blutserum und physiologische Kochsalzlösung.

Die sämtlichen Gläser bleiben verschlossen 24 Stunden im geheizten Zimmer stehen.

Ergebnis. Makroskopisch und mikroskopisch keine Veränderungen der Blutkörperchen nachweisbar, ebenso keine Coagolationen im Serum. Keine Umwandlung des Haemoglobins in Zersetzungsprodukte.

Dieser Versuch ist von Wichtigkeit, weil gerade unter den modernen Fiebermitteln sich solche finden, die die Blutkörperchen alterieren und den Blutfarbstoff zersetzen.

Wirkung des Thiopyrins auf Warmblüter.

Injektionen, die von zur Mühlen mit Antipyrin ausgeführt hat, haben ergeben, dass nach Dosen von 365—465 mg pro kg Tier gar keine Erscheinungen auftreten[1]). Ich habe eine Reihe von Versuchen mit dem Thiopyrin angestellt und lasse dieselben hier folgen.

Versuch No. 8.

Ein Igel von 500 gr Gewicht erhält am 25. VI. 1901 vormittags 10 Uhr 33 Min. von einer 2% Thiopyrinlösung 6 cbcm in die Rückenmuskulatur injiziert, desgleichen am 26. VI. 11 Uhr 25 Min. Das bis dahin muntere Tier erkrankt am 27. VI. morgens, wird schläfrig und reagiert auch auf stärkere Reize nicht. Abends nimmt die Mattigkeit noch zu; in der Nacht auf den 28. VI. erfolgt der Tod. Reizerscheinungen wurden nicht wahrgenommen, können aber in der Nacht vorhanden gewesen sein.

Sektion: Makroskopisch keine Veränderungen.

Mikroskopisch: In der Leber nekrotische Inseln, die aussehen, als sei das Tier z. B. mit Kieselfluornatrium behandelt. Die Kerne erscheinen langgezogen, sind aber nicht degeneriert.

Die Zotten des Darmes sind an einer kleinen Stelle durch Blutaustritte schwer verändert.

Das Tier erhielt im ganzen 0,24 Thiopyrin. Die tötliche Dosis war also pro kg Igel 480 mg.

Versuch No. 9.

Igel von 565 gr. Gewicht erhält am 4. VII. 1901 Thiopyrin 0,24 in die Rückenmuskulatur. Am 5. VII. erkrankt das Tier, ist am folgenden Tage jedoch wieder munter. Es entkommt, wird jedoch nach 2 Tagen völlig gesund wieder eingefangen. Am 9. VII. werden 0,3 Thiopyrin subkutan appliziert. ½ Stunde danach treten am ganzen Körper heftige Krämpfe auf, die am

heftigsten in den Vorderbeinen sind. Der Urin geht unwillkürlich ab. Die Krämpfe erreichen 20 Minuten nach ihrem Beginn den Höhepunkt. Dann ballt sich das Tier zusammen und liegt, abgesehen von einzelnen Zuckungen, ruhig. Nach weiteren 6 Minuten tritt der Tod ein.

Die Sektion ergibt weder makroskopisch noch mikroskopisch irgend welche Veränderungen.

Die tötliche Dosis war in diesem Versuche 1500 mg pro kg Tier.

Versuch No. 10.

Igel von 580 gr erhält am 18. X. 1901 Thiopyrin 0,1 intramuskulär, und am 19 X. ebenfalls 0,1. Er erkrankt am Nachmittage desselben Tages, jedoch treten keine Krämpfe auf. Am 23. X. erfolgt der Tod.

Sektion wurde nicht vorgenommen.

Die tötliche Dosis war 340 mg pro kg Igel.

Fassen wir die an Igeln gemachten Versuche zusammen, so ergibt sich, dass Reizerscheinungen von seiten des Zentralnervensystems zwar auftreten können, aber nicht in jedem Falle wahrgenommen wurden. Der Tod erfolgt unter Lähmungserscheinungen. Die kleinste zur Herbeiführung desselben hinreichende Dosis war 340 mg pro Kg Tier, d. h. eine etwas kleinere als Mühlen sie für Antipyrin berechnet hat.

Versuch No. 11.

Meerschweinchen von ca. 500 gr Gewicht erhält am 3. VI. 1903 Nachmittags 4 Uhr 46 Min. Thiopyrin 0,2 subkutan; 5 Uhr 46 Min. 0,4 Thiopyrin. 5 Uhr 59 Min. wird das Tier unruhig; es lässt beim Laufen die Hinterbeine deutlich nachschleppen. 6 Uhr 5 Min beginnen heftige Krämpfe, die bald nachlassen, bald noch stärker werden, bis 6 Uhr 24 Min. der Tod eintritt.

Sektion wurde nicht vorgenommen.

Die tötliche Dosis war 1200 mg Gift pro kg Tier.

Ergebnis. Auch beim Meerschweinchen treten nach grossen Gaben Reizerscheinungen von Seiten des Zentralnervensystems ein und es erfolgt der Tod unter Lähmung.

Versuch No. 12a und b.

Der Vollständigkeit halber will ich noch 2 Versuche mit Kaninchen anführen:

a. Ein grosses, graues Kaninchen erhält an 3 aufeinander folgenden Tagen je 0,5 Thiopyrin subkutan, ohne seine Fresslust zu verlieren oder Krankheitssymptome zu zeigen, ein anderes

b. kleines, weisses Kaninchen erhält am Abend des 3. VI. 1903 Thiopyrin 0,3; am Morgen des 4. VI. 1903 Thiopyrin 0,4. Auch dieses bleibt nach Injektion von 0,7 Gift gesund.

Beide Versuche werden abgebrochen, da aller Wahrscheinlichkeit nach zu grosse Mengen Thiopyrins erforderlich gewesen wären, um die Tiere zu töten.

Ergebnis. Um beim Kaninchen Reizerscheinungen hervorzurufen, bedarf es jedenfalls sehr grosser Dosen.

Versuch No. 13.

Ein Hahn erhält Thiopyrin in Pillenform und zwar so, dass jede Pille 0,06 Gift enthält. Das Tier bekommt:

am 25. VI.,
am 26. VI. und
am 27. VI.
je 10 Pillen;
am 28. VI.
12 Pillen und
am 29. VI.
8 Pillen. Es zeigt nicht die geringste Veränderung.

Daher erhält der Hahn vom 5. VII.—9. VII. abermals täglich je 10 Pillen zu 0,06 Gift. Da gar keine krankhaften Erscheinungen eintreten, wird der Versuch abgebrochen.

Ergebnis. 6 gr Thiopyrin in 10 Tagen verfüttert, rufen bei einem kleinen Vogel, wie es ein Hahn ist, keine krankhaften Erscheinungen hervor.

IV. Nachweis des Thiopyrins in den Organen des tierischen Körpers.

Die Resorption des Antipyrins geht nach den Versuchen Blumenbachs, so schreibt von zur Mühlen, sehr rasch vor sich. Letzterer injizierte einem Hunde von 6000 gr Gewicht 2,0 Antipyrin und tötete ihn $2^1/_2$ Stunden nach der Injektion. Herz, Muskel, Leber, Dünndarm ergaben deutliche Antipyrinreaktion. Hiernach liess sich der Nachweis von Thiopyrin in den Organen erwarten.

Versuch No. 14.

18. III. 1902. Ein weisser Hund von 6 kg Gewicht erhält vormittags 11 Uhr 30 Min. 2,0 Thiopyrin subkutan. Nach 15 Minuten stellt sich Erbrechen ein, jedoch frisst das Tier das Gewürgte wieder auf. Nach wieder 5 Minuten werden grosse Mengen erbrochen. Aus dem Munde des Hundes läuft fortwährend Speichel. In demselben ist sowohl direkt, als auch im alkoholischen Auszuge das Gift durch das Reagenz von Brouardel-Boutmy nachzuweisen. Um 12 Uhr 45 Min., also $1^1/_4$ Stunde nach Beibringung unseres Mittels, wird der Hund entblutet und mit 2% Zucker- und physiologischer Kochsalzlösung zu gleichen Teilen so lange durchgespült, bis die inneren Organe blutleer

erscheinen. Die Organe, und zwar Milz, Leber, Pankreas, eine grosse Lymphdrüse, Niere, ferner die Schleimhaut des ganzen Dünndarmes, des Magens und Dickdarmes werden eingestampft und in Alkohol gelegt. Nach 24 Stunden wird der Alkohol abfiltriert, auf dem Wasserbade eingedampft und der Rückstand in Wasser aufgenommen. In sämtlichen genannten Organen lässt sich durch Phosphorwolframsäure Kaliumquecksilberjodid, durch die Reagentien von Brouardel-Boutmy und von Dragendorff unser Gift nachweisen. Die geringsten Mengen fanden sich im Pankreas, die grössten im Magen und im obersten Teil des Dünndarmes. Durch die Schleimhaut der beiden letzteren Organe hat offenbar eine Ausscheidung des Giftes stattgefunden.

Ergebnis. Bereits $1^1/_4$ Stunde nach subkutaner Injektion von Thiopyrin lässt sich dasselbe bei völlig entbluteten Tieren im Pankreas, in der Milz, Leber, Lymphdrüse, Niere, Schleimhaut des Magens, des Dünn- und des Dickdarmes nachweisen; im Speichel bereits nach 20 Minuten.

V. Physiologisch-chemischer Teil.

Versuch No. 15.

Ein grösserer Hund von 18 kg Gewicht, welcher Thiopyrin erhalten soll, wird vor der Darreichung des Mittels daraufhin geprüft, ob sein Harn nicht etwa Reaktionen gibt, welche ein Alkaloid vortäuschen. Der Harn kann gerade bei diesem Hunde in sehr sauberer Weise gewonnen werden, da das Tier ihn in eine untergehaltene Schale entleert. Dasselbe eignet sich ferner auch aus dem Grunde besonders gut, weil es seit

3 Jahren täglich ganz gleiche Mengen, ganz gleich zusammengesetzter Nahrung (lediglich haemoglobinfreies Fleisch) erhält und weil es kein Wasser säuft. Der Harn des Hundes ist also Tag für Tag ziemlich gleich zusammengesetzt.

Dieser Harn vor der Vergiftung, und zwar eine Durchschnittsprobe des ganzen Tagesquantums, gibt mit Quecksilberjodidjodkali in saurer Lösung spurweise einen Niederschlag, mit Dragendorff einen reichlichen Niederschlag, ebenso mit Phosphorwolframsäure. Beim Kochen mit bleizuckerhaltiger Natronlauge wird er in der Farbe überhaupt nicht verändert, insbesondere nicht geschwärzt. Nachdem der Harn mit neutralem Bleiacetat im Überschuss ausgefällt und das überschüssige Blei aus dem Filtrat mittelst Schwefelsäure entfernt war, ergibt sich eine wasserklare Flüssigkeit, welche weder mit Quecksilberjodidjodkali noch mit Dragendorff einen Niederschlag liefert. Da nun das Thiopyrin mittelst Bleiacetat nicht ausgefällt wird, so war zu vermuten, dass der Harn nach der Darreichung des Mittels mit Blei würde gereinigt werden können, ohne das Alkaloid wegzuschaffen.

Der Normalharn des Hundes wurde weiter sorgfältig geprüft, ob er Zuckerreaktionen vortäuscht, und es wurde festgestellt, dass er auf Fehlingsche Lösung gar nicht reagiert. Wurde dagegen der Harn in grösserer Menge genommen, mit wenig Fehlingscher Lösung versetzt und stundenlang im Wasserbade erhitzt, so trat wohl eine Reaktion ein. Diese Reduktion ist auf die normalen Stoffe des Harns (Schleim, Harnsäure u. s. w.) zu beziehen.

Nachdem dies alles festgestellt war, erhielt der Hund am Morgen des 22. V. 1901 und am Morgen des 23. V. je 1,0 Thiopyrin per os. In seinem Befinden trat nicht die geringste Veränderung ein. Der am

Nachmittage gewonnene Harn wird in folgender Weise untersucht:

22. V. 1901. Probe I. Ein wenig vom Harn direkt mit Quecksilberjodidjodkali gibt reichlichen Niederschlag in saurer Lösung.

Probe II. Kochen des Harns mit bleioxydhaltiger Natronlauge gibt einen, wenn auch sehr geringen, so doch beim Stehen sich deutlich absetzenden schwarzen Niederschlag (Schwefelblei).

Probe III. 50 cbcm Harn werden mit Bleizucker im Überschuss ausgefällt und filtriert. Das Filtrat wird mit Schwefelsäure entbleit. Nach nochmaliger Filtration werden mit der wasserklaren (sauren) Flüssigkeit folgende Reaktionen angestellt:

1. Quecksilberjodidjodkali liefert einen deutlichen Niederschlag.

2. Phosphorwolframsäure liefert einen weissen Niederschlag.

3. Dragendorffs Reagenz giebt einen roten Niederschlag.

4. Die Gesamtmenge des noch übrigen mit Blei gereinigten Harns wird, nachdem sie vorher durch einige Tropfen Ammoniak alkalisch gemacht ist, mit Chloroform ausgeschüttelt. Nach 10 Minuten langem Schütteln wird das sich rasch und klar absetzende Chloroform mittelst Scheidetrichters vom Harn getrennt, durch ein trockenes Filter filtriert und auf dem Wasserbade verdunstet. Nach dem Verdunsten wird der nicht bedeutende, weisslich-gelbliche, schmierige Rückstand in Wasser aufgenommen und in fünf Portionen geteilt.

Portio I mit Dragendorffs Reagenz versetzt gibt reichlichen roten Niederschlag.

Portio II wird nach Ansäuern mit Salzsäure mit Quecksilberjodidjodkali versetzt und liefert einen weissen Niederschlag.

Portio III gibt mit Phosphorwolframsäure in saurer Lösung einen weissen Niederschlag.

Portio IV gibt mit Phosphormolybdänsäure in saurer Lösung einen weissen Niederschlag.

Portio V wird mit ein wenig frisch gelöstem Ferridcyankali und einem Tropfen Eisenchlorid versetzt. Es entsteht momentan eine tief blaue Färbung durch Reduktion.

Ergebnis: Schon nach sechs Stunden ist das verfütterte Thiopyrin entweder als solches, oder in Form einer Substanz, die dieselben Reaktionen gibt wie unser Gift, im Harn des Versuchstieres nachweisbar und zwar:

1. direkt,
2. Nach Reinigung des Harns mit Blei,
3. in der Chloroformausschüttelung des gereinigten Harns.

Als Erkennungsreagentien dienten:

Phosphorwolframsäure,

Phosphormolybdänsäure,

Quecksilberjodidjodkali und die Reagentien von Dragendorff und Brouardel-Boutmy.

Ausser dem unverändert im Harn befindlichen Alkaloid liess sich nun in diesen ersten Harnpartien eine andere Substanz nachweisen, die aus dem Thiopyrin durch Zersetzung entstanden sein muss und schwefelhaltig ist, eine Substanz, die beim Kochen mit bleizuckerhaltiger Natronlauge geschwärzt wird, d. h. sich verhält wie Cystin. (Zur Kontrolle wurde cystinhaltiger Harn mit bleizuckerhaltiger Natronlauge gekocht. Es entstand sofort ein grosser, schwarzer Niederschlag.)

23. V. 1901. Der Harn desselben Hundes wird mit bleizuckerhaltiger Natronlauge gekocht. Der entstehende schwarze Niederschlag ist bedeutend grösser wie der vom 22. V.

Der Harn wird, wie am Tage vorher, mit Bleiacetat gefällt, filtriert, mit Schwefelsäure entbleit und abermals filtriert. Der so behandelte Harn gibt beim Kochen mit bleizuckerhaltiger Natronlauge keinen Niederschlag. Wird nun der bei der ersten Filtration im Filter zurückbleibende Bleiniederschlag mit Schwefelsäure zersetzt und dann filtriert, so erhält man ein gelbes Filtrat, welches alle im Bleiniederschlag enthaltenen, löslichen Körper einschliessen muss. Dieses Filtrat ergibt nun auch beim Kochen mit bleizuckerhaltiger Natronlauge einen schwarzen Niederschlag. So erklärt es sich, dass in den mit Bleizucker ausgefällten und mit Schwefelsäure entbleiten Harn ein solcher nicht erfolgen konnte.

Derselbe grosse Hund wird weiter mit Thiopyrin gefüttert und zwar erhält er vom 2. bis 6. Juni je 1,0 Thiopyrin täglich; am 12. Juni 1.0; vom 13. bis 16. Juni täglich je 1,25; vom 30. Juni bis 5. Juli täglich je 1,0. Der vergiftete Harn vom 3. bis 7. Juni inklusive wird gesammelt, mit Bleiacetat ausgefällt und mit Schwefelsäure entbleit. Es wird filtriert und die ganze Harnportion mit Chloroform zweimal ausgeschüttelt, nachdem sie vorher durch Ammoniak alkalisch gemacht war. Das sich trübe absetzende Chloroform wird mittelst Scheidetrichters vom Harn getrennt, mit einigen cbcm Wasser ausgewaschen, filtriert und eingedampft. Das Filtrat wird, um etwa vorhandenes Fett abzutrennen, mit Wasser versetzt, filtriert und diese Menge in einer Porzellanschale über dem Wasserbade eingedampft.

Auf dem Glase bleiben zahlreiche, in Drusen angeordnete Krystallnadeln zurück. Dieselben sind wirklich Thiopyrin. Sie ergeben dieselben Reaktionen wie Thiopyrin und zeigen denselben Schmelzpunkt (163° C.), mit dessen Hülfe sich die aus dem Harn gewonnene Substanz als Thiopyrin identifizieren lässt.

Dieser Versuch ergibt:

1. dass die Darreichung von 20,0 Thiopyrin in der Zeit vom 22. V.—5. VII. bei einem Hunde von 18 kg Gewicht vertragen wird, ohne merkbare Störungen hervorzurufen,

2. dass ein Teil der Substanz offenbar unverändert wieder im Harn erscheint und sowohl direkt im Harn nachweisbar ist, als auch durch Chloroform sich ausschütteln lässt;

3. ergibt der Versuch, dass im Harn noch eine andere Substanz nachweisbar wird, welche schwefelhaltig ist, beim Kochen mit alkalischer Bleilösung diese schwärzt. Ob diese Substanz den aus dem Thiopyrin stammenden Schwefelkomplex enthält, oder aus den cystinartigen Stoffwechselprodukten des Organismus stammt, konnte ich nicht entscheiden.

Nachdem ich die Wirkung des Thiopyrins und seine Ausscheidung im Harn, indem das Mittel dem Versuchstiere per os beigebracht war, untersucht hatte, und nachdem ich hierdurch festgestellt hatte, dass es eine stark schädigende Wirkung auf den Organismus nicht ausübe, ging ich daran, die Wirkung unseres Giftes und seine Ausscheidung zu prüfen, indem ich Tieren das Gift subkutan beibrachte.

Versuch No. 16.

Eine kleine Teckelhündin erhält am 6. VII. 1901 Thiopyrin 0,2 subkutan. Das Tier zeigt keine Krankheitssymptome. Sein Harn wird aufgefangen und in der bekannten Weise gereinigt. Er ergibt die Thiopyrinreaktionen und ergibt, mit bleioxydhaltiger Natronlauge gekocht, den schwarzen Niederschlag. Am 8. VII. erhält dasselbe Tierchen 0,88 Thiopyrin, ohne zu erkranken. Der am 9. VII. aufgefangene Harn enthält kein Eiweiss, wohl aber reduziert er beim Kochen mit Fehlingscher

Lösung! (Es ist zu bemerken, dass der Harn des Hundes vor der Vergiftung keine reduzierenden Eigenschaften hatte.) Es wird die Gährungsprobe aufgestellt; dieselbe ergibt $^1/_2$ % Zucker im unverdünnten, $^1/_4$ % Zucker in dem mit einem gleichen Volumen Wasser verdünnten Harn. Der Harn bleibt am 10. und 11. VII. diabetisch; am 12. ist der Diabetes verschwunden.

Ergebnis. 1. Auch subkutan wird unser Mittel gut vertragen, schmerzt nicht und macht keine Eiterungen.

2. Es geht zum Teil unverändert in den Harn über.

3. Der schwefelhaltige, auf Blei reagierende Körper tritt auf.

4. Der Harn bekommt reduzierende Eigenschaften und enthält einen vergährbaren Zucker.

Diese letzte Tatsache, die bei Gaben des Mittels per os nicht zu konstatieren war, verfolgte ich weiter.

Versuch No. 17.

Ein kleiner Hund von ca. 3 kg Gewicht erhält am 10. VIII. 1901 subkutan ein ganzes, in 60° warmem Wasser gelöstes Gramm Thiopyrin. Er bleibt ganz gesund, lässt aber am 11. VIII. einen Harn, welcher intensiv alkalisch reagiert, ähnlich wie alter Cystinharn riecht und auf Fehlingsche Lösung stark einwirkt. (Noch bei starker Verdünnung Reduktion und Ausfällung.) Die Gährungsprobe wird vorgenommen: 1. mit dem nativen Harn, 2. mit dem mit Weinsäure neutralisiertem Harn, 3. mit dem nach dem Ansäuern zum Austreiben der CO^2 gekochten und dann wieder abgekühlten Harne. Sie ergibt am ersten Tage nichts. Am zweiten Tage reduziert der Harn wiederum sehr stark, reagiert aber neutral. Mit frischer Hefe angesetzt, ergibt sich über 0,5 % Zucker. Der Rest des Harnes vom 1. und 2. Tage wird neutralisiert und mit Bleizucker ausgefällt. Das Filtrat wird eingedampft und unter Alkohol auf-

gehoben. Da das Tier gesund bleibt, wird am 15. VIII. wiederum injiziert und zwar 0,8 Thiopyrin. Danach wird der Harn wiederum auf 2 Tage alkalisch, wirkt reduzierend und Schwefelblei bildend. Von jedem dieser Tage wird eine Harnportion mit Weinsäure neutralisiert, aufgekocht und nach dem Abkühlen mit Hefe versetzt. Gährung erfolgt merkwürdiger Weise nicht. Am 21. VIII. erhält der Hund 1,5 Thiopyrin subkutan. Jetzt ergeben am 23. VIII. aufgestellte Gährungsproben über 0,5 % Zucker. Der Harn war wieder intensiv alkalisch und wurde daher vor der Gährung mit Weinsäure aufgekocht.

Ergebnis. 1. Subkutan werden vom Hunde erhebliche Mengen vertragen ohne Eiterung und ohne schwere Erkrankung. (Das Tier behielt andauernd seine gute Fresslust.)

2. Im Harn tritt die auf Blei reagierende Schwefelsubstanz auf.

3. Im Harn tritt, wenigstens bei grossen Dosen, vorübergehend Zucker auf. Bei kleineren Dosen lässt sich auch eine reduzierende Substanz nachweisen, die jedoch nicht vergährbar ist und daher vielleicht als Glycuronsäure angesprochen werden muss (für Fehlingsche Lösung).

Wie beim Hunde, so gelang es mir auch beim Kaninchen nach subkutaner Anwendung von Thiopyrin vorübergehend Zucker nachzuweisen. Ich lasse den Versuch folgen.

Versuch No. 18.

Mittelgrosses, graues Kaninchen erhält am 19. 11. 1901 unter die Rückenhaut 0,5 Thiopyrin. Es erkrankt nicht nachweisbar. Der Harn reduziert, gährt aber nicht. iDaher werden am 20. XI. abermals 0,5 Thiopyrin injziert. Der Harn reduziert; die Gährungsprobe ergibt

über 1 % Zucker. Da das Tier gesund bleibt, am 21. XI. erneute Injektion von 0,5. Wiederum ergibt die Gährungsprobe über 1 % Zucker. Am 22. XI. wird keine Injektion vorgenommen. Der Harn reduziert nicht, die Gährungsprobe fällt negativ aus.

Ergebnis. 1. Auch das Kaninchen verträgt subkutan grössere Mengen.

2. Im Harn tritt nach grösserer Dosis ein vergährbarer Zucker auf.

Versuch No. 19.

Etwas von dem vergifteten Hundeharn wird, um die Glycuronsäure zu spalten, mit verdünnter Schwefelsäure längere Zeit gekocht. Die Mischung färbt sich schmutzig-rot. Sie wird mit Isobutyl-Alkohol ausgeschüttelt; der Alkohol wird vom Harn mittelst Scheidetrichters geschieden. Ersterer zeigt nun eine prachtvolle rote Färbung. Er wird filtriert, wobei sich der Filter rosa färbt. Der rote Farbstoff lässt sich nun, nachdem der Alkohol durch Ammoniak alkalisch gemacht war, wieder durch Schütteln in Wasser aufnehmen. Etwas ähnliches entdeckte M. Jaffé.[6]) Er fand nämlich im Harn des Hundes nach Pyramidonfütterung 2 sehr interessante Substanzen: die prachtvoll rote Rubazansäure, sowie den theoretisch sehr interessanten Antipyrinharnstoff.

Um nun den roten Farbstoff darzustellen, wird während 3 Wochen der Harn des vergifteten Hundes gesammelt und bis auf 1000 gr eingedampft. Hierzu werden 40 gr verdünnter Schwefelsäure hinzugefügt und die Mischung einige Stunden auf dem Wasserbade gekocht. Sie wird filtriert. Auf dem Filter bleibt eine rotbraune, flockige Masse; das Filtrat selbst wird 3mal mit Isobutyl-Alkohol ausgeschüttelt. Dieser setzt sich

langsam ab und zeigt eine herrliche rote Färbung. Die Reindarstellung des roten Farbstoffes misslingt.

Ergebnis. Der rote Farbstoff ist in Isobuthyl-Alkohol nicht nur löslich, sondern lässt sich auch damit ausschütteln.

Wie im Harn des Hundes, so gelang es mir auch, den Farbstoff im Harn von mit Thiopyrin vergifteten Kaninchen nachzuweisen.

Versuch No. 20.

Eine kleine schwarze Hündin erhält am 18. X. 1901 Thiopyrin 1,0 subkutan. Der angesäuerte Harn wird zur Gährungsprobe angesetzt. Das Resultat ist ein negatives. Daher am 21. X. Injektion von 1. V. Das Tier erkrankt am Abend, hat sich aber am nächsten Morgen völlig erholt. Der Harn ist am 22. X. alkalisch. Nach Ansäuern mit Weinsteinsäure und nach starkem Kochen werden 2 Gährungsproben aufgesetzt. Beide ergeben 0,45 % Zucker. (Zucker trat also erst auf, nachdem die zweite Injektion gemacht war.)

Ferner ergab sich, dass der Harn, mit Schwefelsäure längere Zeit gekocht, vom ersten Tage des Versuches an die rote Färbung annahm.

Der noch übrig bleibende Harn der beiden letzten Versuchstage wird gemischt.

Teil I. wird mit Hefe aufgesetzt und, nachdem er 24 Stunden gegohren hat, mit Phenylhydrazin-Chlorhydrat (1 Teil) und Natriumacetat (3 Teile) versetzt. Nach halbstündigem Kochen entsteht kein Phenylglucosazon.

Teil II. wird nach der Filtration mit Phenylhydrazin-Chlorhydrat aufgesetzt. Nachdem auf dem Wasserbade $^1/_2$ Stunde gekocht und die Portion abgekühlt war, sah man mikroskopisch sternförmige Krystalle (Phenylglucosazon).

Ergebnis. 1. Im Harn tritt ein roter Farbstoff auf, welcher zwar nicht präformiert ist, wohl aber beim Kochen mit Schwefelsäure entsteht.

2. Im Harn tritt ein Zucker auf, der nicht nur vergährbar ist, sondern auch ein Phenylglucosazon liefert.

Interessant ist nun, dass Zucker im Harn nur auftrat, wenn das Mittel subkutan appliziert wurde. Bei Tieren, denen das Gift per os beigebracht war, gelang es nie, denselben nachzuweisen. Bekanntlich gelingt es auch mit Hülfe der Nebennierensubstanz, des Epinephrins, nur dann Diabetes zu erzeugen, wenn man den Stoff subkutan injiziert, niemals nach innerlicher Verabfolgung.

Fassen wir die Ergebnisse dieser letzten Untersuchungen kurz zusammen, so erhalten wir folgendes:

1. Im Hundekörper bildet sich, sowohl bei subkutaner, als auch bei innerlicher Anwendung des Thiopyrins, eine Substanz, die beim Kochen mit bleioxydhaltiger Natronlauge einen schwarzen Niederschlag liefert, sich also wie Cystin verhält. Ferner wurde, wie bei der akuten Cystinurie, der Hundeharn so stark alkalisch, wie es sonst nur nach Beibringung von Rhodankalium beobachtet wurde.

2. Ein Teil des verfütterten und injizierten Thiopyrins passiert den Körper des Hundes unverändert durch den Harn.

3. Nach subkutaner Anwendung erscheint im Hundeharn Glycuronsäure.

4. Gibt man subkutan grössere Dosen unseres Giftes, so tritt im Harn eine vergährbare Substanz auf, die wirklich eine Glucose ist, wie es die gelungene Darstellung eines Glucosazons beweist.

5. Im Hundeharn erscheint nach Kochen mit Schwefelsäure die Chromogen, welches sich in rotbrauner Farbe abscheiden lässt.

Über die Pharmakotherapeutische Benutzung des Mittels kann ich mir natürlich kein Urteil erlauben.

Professor v. Noorden-Frankfurt hat jedoch das Thiopyrin an einer grösseren Anzahl geeigneter Kranker untersucht und festgestellt, dass das Mittel

1. bei Gelenkrheumatismus eine kräftige Heilwirkung entfaltet; dass es

2. bei Fieber beliebiger Art temperaturerniedrigend wirkt, und dass es endlich

3. unzweifelhaft antineuralgische Eigenschaften hat.

Trotzdem erklärt er das Mittel zur Einführung in die Praxis für ungeeignet, da es vom Magen viel schlechter vertragen wird, als das Antipyrin. Somit dürfte das Thiopyrin im Arzneischatze wohl nie eine grosse Rolle spielen.

Literaturverzeichnis.

1) Über zwei neue Arzneimittel, das Tolypyrin und das Orthotolypyrin. Inaugural-Dissertation von Friedrich von zur Mühlen. Jurjew 1894.

2) Vergleichende Reaktionen von Antipyrin, Pyramidon und Verwandten und Schicksal des Pyramidon im Tierkörper. Von Dr. Paul Hoffmann im „Archives internationales de Pharmacodynamie et de Thérapie". Paris 1899.

3) Wissenschaftliche Mitteilungen über Dr. Knorrs Antipyrin, herausgegeben von der Firma Höchster Farbwerke 1889.

Falk: Therapeutische Monatshefte 1890, pag. 97 und 151.

Filehne: Zeitschrift für klinische Medizin, Band VII, 1884, pag. 641.

Kunkel, Handbuch der Toxikologie, Band II, p. 643 (mit weiterer Literatur).

Kobert, Lehrbuch der Intoxicationen, II. Auflage, Band I, 1902, p. 50, 84, 132, 140, 159.

Fränkel, Arzneimittelsynthese 1901, pag. 53, 148, 150.

4) Pharmazeutische Zeitung, XLVII. Jahrgang, No. 19.

5) Über das Thiopyrin und seine Derivate. Inaugural-Dissertation von Hans Bindewald. Rostock 1902.

Über Einwirkung von Phosphor-oxy-chlorid auf 3 Phenylpyrazolon, sowie Darstellung von Iso-Anti- und Thiopyrin. Inaugural-Dissertation von Rassmann. Rostock 1902.

6) Berichte der Deutschen chemischen Gesellschaft, Jahrgang 34, p. 2737; Chemisches Centralblatt 1901, Band 2, p. 329.

Berichte der Deutschen chemischen Gesellschaft, Jahrgang 35, pag. 2891; Chemisches Centralblatt 1902, II, p. 1052.

Nachstehende Arbeit ist von mir im Institute für Pharmakologie und physiologische Chemie angefertigt auf Veranlassung des Herrn Professor Dr. Kobert.

Es ist mir eine angenehme Pflicht, auch an dieser Stelle meinem hochverehrten Lehrer für die mir jeder Zeit in liebenswürdigster Weise zu Teil gewordene Unterstützung allerherzlichst zu danken.

Lebenslauf.

Ich, Ernst, Friedrich, Wilhelm Stolzenburg bin geboren am 15. Juni 1877 zu Grimmen in Pommern als Sohn des Ratsapothekers Wilhelm Stolzenburg. Ich besuchte zunächst die Schule meiner Vaterstadt, dann die Gymnasien zu Demmin und Neubrandenburg. Hier erhielt ich im März 1896 das Zeugnis der Reife. Ich besuchte nun die Universitäten zu Leipzig, Freiburg im Breisgau und Rostock, woselbst ich im Sommer-Semester 1899 die ärztliche Vorprüfung, am 7. März 1902 die Staatsprüfung bestand. Vom 1. April bis zum 30. September diente ich als Einjährig-Freiwilliger im Füsilier-Regiment No. 90; vom 1. Oktober bis zum 31. März 1903 als einjährig-freiwilliger Arzt in demselben Regiment in Rostock. Hieran schloss sich eine sechswöchige freiwillige Übung in Schwerin an. Seit dem 12. Juni d. J. bin ich Assistenzarzt an der Provinzial-Heil- und Pflege-Anstalt zu Lüneburg.